FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 478

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre LÉCULIER

Externe des Hôpitaux

Né le 1er mai 1904, à Louhans (Saône-et-Loire)

L'EMPLOI DES ACIDES GRAS DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre LÉCULIER

Externe des Hôpitaux

Né le 1er mai 1904, à Louhans (Saône-et-Loire)

L'EMPLOI DES ACIDES GRAS DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentl[e]
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale,
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie.
VERNE. . . .	Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale

IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM		MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. .	Clinique obstétricale.	VILLARET . .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

MON PREMIER MAITRE

A MA MÈRE

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR JEAN DEROYE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Membre de l'Académie de Médecine.

Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre respectueuse et sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur CH. LAUBRY

Médecin de l'Hôpital Broussais.

En témoignage de gratitude et de respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES.

1922-1923 (Ecole de Dijon) : M. le Docteur LECLERQ.
— — M. le Docteur PETITJEAN.
1923-1924 : M. le Docteur LAUBRY.
— M. le Docteur ROBINEAU.
1924-1925 : M. le Docteur LOUIS RAMOND.

EXTERNAT.

1925-1926 : M. le Docteur SOULIGOUX.
1926 : M. le Docteur CLAISSE.
1927 : M. le Docteur LAUBRY.
1928 : M. le Docteur CATHALA.

A MM. les Docteurs DANIEL ROUTIER, LELONG, TOURNEIX (*in memoriam*) assistants, AMELINE, chef de clinique, LACAPÈRE, MOUSSOIR, PASCAL, internes des hôpitaux.

Dont l'enseignement m'a été une aide précieuse au cours de mes études.

A Monsieur le Docteur GRIGAUT
Chef de laboratoire à l'Hôpital Beaujon.

Dont le concours nous a été si utile dans la préparation de cette thèse.

L'EMPLOI DES ACIDES GRAS
DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE
DANS

LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

CHAPITRE PREMIER

L'action de l'huile de foie de morue sur la tuberculose.

Il est d'observation très ancienne que les matières grasses ont une action favorable sur l'évolution de la tuberculose. Certains faits militent en faveur de cette opinion :

Meldorf, cité par Calmette, a montré chez les Esquimaux, type d'un peuple à alimentation riche en matières grasses, le caractère lent, torpide et assez bénin de la tuberculose.

Au contraire, en Allemagne et en Autriche pendant la guerre, en Russie pendant la Révolution, la carence des graisses provoqua, en abaissant la quantité des graisses alimentaires, l'éclosion de beaucoup de bacilloses latentes et l'augmentation nette du nombre des tuberculeux.

Si le régime gras est utile dans la lutte contre la tuberculose, en général il n'est malheureusement pas applicable, le malade étant rarement capable de supporter cette alimentation. Les divers accidents qu'elle provoque, nau-

sées, vomissements, anorexie, diarrhée, en font une arme dangereuse, affaiblissant trop souvent les forces du malade, au lieu de les remonter.

Aussi fut-on conduit pour introduire des graisses dans l'organisme du tuberculeux, à recourir à d'autres modes que la voie digestive ; on injecta ainsi de l'huile de foie de morue, de l'huile d'olive, de l'huile lécithinée. De plus ce procédé évite la désagrégation des graisses dans le foie en faisant passer les gouttes d'huile par les voies lymphatiques dans la veine cave et par le cœur droit dans le tissu pulmonaire, lequel a un gros pouvoir lipodiérétique.

Des expériences sur les animaux, démontrèrent l'efficacité antituberculeuse des injections huileuses : Claude, Gougerot, ont remarqué que les cobayes, inoculés par voie péritonéale avec des doses faibles de bacilles de Koch et traités ensuite par des injections sous-cutanées d'huile d'olive lécithinée, présentent une survie très longue atteignant parfois un an. Keyes a réussi à immuniser des bœufs contre la tuberculose par des injections sous-cutanées d'huile, méthode malheureusement impossible à employer chez l'homme, du fait des infiltrations douloureuses et rebelles qu'elle provoque.

Historique. — Chez l'homme, les recherches s'aiguillèrent en particulier sur l'huile de foie de morue, qui était employée déjà depuis fort longtemps par voie digestive. L'usage thérapeutique de cette substance remonte en effet en Europe à la seconde moitié du XVIII^e^ siècle et il se répandit beaucoup dans le cours du XIX^e^, en Allemagne et en Hollande, puis en Angleterre et en France où Bretonneau l'introduisit en 1826 comme médicament antirachitique.

Trousseau en observa d'excellents effets surtout dans la première période de la tuberculose, et au milieu du XIXe siècle, son emploi était assez en vogue pour que, d'une part, l'Académie de médecine en 1853 posât comme sujet de concours : « Quelle est la valeur de l'huile de foie de morue comme agent thérapeutique ? », et que d'autre part, deux thèses fussent soutenues à Paris sur l'huile de foie de morue dans le traitement de la phtisie pulmonaire, l'une en 1857 par Perrin, l'autre en 1865 par Bayard.

Enfin en 1866 elle fut introduite dans la pharmacopée française. Depuis lors, de nombreux précis de pharmacologie : Polter 1902, Sevens 1903, Peujolet 1904, Hare 1907, Cushery 1911 et 1915, en conseillèrent l'emploi dans la tuberculose et le rachitisme, parce qu'elle contient des graisses facilement assimilables.

En 1903, Guerder dans sa thèse rapporta les résultats heureux que lui avait donnés l'emploi d'un extrait glycériné de foie de morue, tant en injections sous cutanées au voisinage immédiat de lésions tuberculeuses ostéoarticulaires, qu'en injections intratrachéales dans la tuberculose pulmonaire.

Bien que, depuis une vingtaine d'années, ce médicament ait connu une période de défaveur relative, ou tout au moins de discussion, remède très populaire, l'usage n'en a fait cependant que croître, gardant un caractère empirique jusqu'à l'époque actuelle.

Avant d'aborder l'étude des formes sous lesquelles pendant ces dernières années, on s'est servi de l'huile de foie de morue contre la tuberculose, nous examinerons les diverses hypothèses qui ont été faites en vue d'ex-

pliquer son action thérapeutique, et pour cela nous examinerons d'abord rapidement les corps qui entrent dans sa composition (1).

Composition. — L'huile médicinale contient en premier lieu plusieurs acides gras :

1° Des *acides saturés*, isolés par Bull : l'acide myristique, l'acide palmitique et l'acide stéarique.

2° Des acides *non saturés monoéthyléniques* : l'acide oléique, universellement répandu, 18 à 20 %, l'acide érucique (1 à 2 %), l'acide zoomarinique $C^{16}H^{30}O^2$ (12 %), l'acide gadoléique $C^{20}H^{38}O^2$ (12 %) ; ces deux derniers, principes nouveaux caractérisés par Bull.

3° Enfin des acides *fortement non saturés*, tétra ou penta-éthyléniques, à peu près spéciaux à la composition des huiles d'animaux marins. On a jusqu'ici reconnu la présence de trois de ces acides.

L'acide $C^{18}H^{28}O^2$ ou thérapique (Heyerdahl 1895. Tsujimo, 1906), l'acide arachidonique $C^{20}H^{32}O^2$ (Bull) et l'acide clupanodonique $C^{22}H^{34}O^2$.

A côté de ces acides gras, l'huile de foie de morue contient 1,5 % de matière insaponifiables constituées en grande partie par la cholestérine (André).

On a signalé enfin la présence d'assez nombreux produits accessoires :

Des composés bromés et iodés (Hopfer de l'Orme, 1836) ; des matières biliaires (de Jongh 1843),

1. Pour ce qui est de l'origine zoologique, des centres de pêche de la morue, et d'autre part pour les modes de fabrication de l'huile de foie de morue, nous renvoyons à la thèse de Maigne et surtout au travail récent et complet de M. André.

des bases organiques (Armand Gautier et Mourgues, 1888) ;

des vitamines liposolubles : A (croissance) et A' (antirachitique).

Quel est donc celui ou ceux des principes ci-dessus qui communiquent à l'huile de foie de morue son action thérapeutique dans la tuberculose ?

Principe actif. — Bien des hypothèses ont été faites à ce sujet ; examinons-les dans l'ordre chronologique où elles furent émises :

Les *composés bromés et iodés* ne semblent pas avoir l'importance que certains auteurs leur ont attachée au XIX^e^ siècle. D'abord, on n'a jamais retrouvé la haute teneur d'iode 0 gr. 324 % trouvée par Hopfer de l'Orme. De plus cette proportion d'iode est très irrégulière, et elle est faible dans les huiles blondes, de beaucoup les plus utilisées. Certaines huiles très peu colorées n'en contiennent même pas et l'on n'a jamais prouvé leur inefficacité.

Le rôle des *matières biliaires* est plus discutable encore. Lewkowitsch a montré que les huiles les plus pures n'en contiennent pas.

Quant à l'influence des *alcaloïdes*, la question ne semble pas encore résolue nettement. Pour Gautier et Mourgues, ils amélioreraient les échanges en stimulant le système nerveux. D'après Lewkowitsch cependant, les huiles préparées par les procédés modernes n'en contiennent pas.

Action des vitamines. — La présence de vitamines est beaucoup plus intéressante au point de vue de

l'activité de ce médicament; on distingue actuellement deux vitamines dans l'huile de foie de morue : la vitamine A, analogue à celle contenue dans le beurre, agit sur la croissance. Bien qu'elle ait ainsi une influence sur la fixation du calcium chez l'enfant, son action sur la fixation calcique chez le tuberculeux, malade généralement adulte, est vraisemblablement peu à considérer, relativement à l'action beaucoup plus importante de la vitamine A'.

Celle-ci ne se retrouve pas dans le beurre. Il est établi qu'elle est le principe de l'activité antirachitique du produit. Les travaux américains, ceux de Lesné ont montré l'aide puissante que l'huile de foie de morue apporte à la calcification déficiente de l'enfant rachitique.

Déjà Mellanby en 1918, après avoir constaté que le rachitisme était dû à la carence de la vitamine A liposoluble, s'apercevait que l'huile de foie de morue très riche en cette vitamine annulait les effets du régime rachitigène.

Shipley and Park, M. Collum et Simmonds en 1920-21 ont publié des observations prouvant que l'adjonction au régime hypophosphoré d'huile de foie de morue, permettait à la calcification de s'accomplir normalement.

Park, Ruth H. Guy et Powers sont signalé que le taux du calcium et du phosphore, diminué dans le sang du rat rachitique, remonte sous l'influence de l'huile de foie de morue, qui pourtant ne contient ni calcium ni phosphore.

En 1921 également, Park et Howland ont montré dans une série de cas de rachitisme guéris par l'huile de foie

de morue et dont ils reproduisaient les radiographies successives, le processus rapide de recalcification consécutif à l'absorption du médicament.

Lesné a publié avec Vagliano et Christou les résultats de ses expériences. Ayant soumis pendant quinze jours au régime 85 de Pappenheimer, de jeunes rats, il a constaté alors que ceux-ci étaient rachitiques. Il les a ensuite traités par II à III gouttes d'huile de foie de morue brune. En sacrifiant certains de ces rats après dix jours de ce traitement, il a constaté le premier stade de la guérison : le dépôt du calcium dans la couche chondrocalcaire, la couche ossiforme et le cortex, et de plus une vascularisation intense autour des cellules cartilagineuses prolifères dont un grand nombre était en voie de désintégration. Sur d'autres rats sacrifiés après 15 à 20 jours de traitement la guérison histologique était encore plus évidente, le calcium était déposé partout où il doit être normalement.

Or, le tuberculeux est comme le rachitique un décalcifié. L'amélioration que lui apporte l'huile de foie de morue pourrait donc être due à la vitamine A' qu'elle contient et qui favorise l'assimilation du calcium au même titre que d'autres agents thérapeutiques couramment employés chez ces malades tels le soleil et les rayons ultra-violets.

Les expériences susdites faites à propos du rachitisme montrent que cela est vraisemblable, tant en les considérant du point de vue de la décalcification locale d'un foyer osseux tuberculeux, que de celui de l'abaissement du taux du calcium dans le sang chez un tuberculeux présentant ou non des lésions osseuses.

Mais d'autre part des expériences de Lesné et Vagliano

faites sur des rats rachitiques traités par des injections sous-cutanées d'huile de foie de morue, ont montré que celle-ci introduite ainsi, n'avait aucuue action anti-rachitique. Par conséquent la voie parentérale empêche l'action de l'huile de foie de morue sur la fixation du calcium.

Cela restreint considérablement le rôle de la vitamine A' dans le traitement de la tuberculose. Nous avons vu en effet que la voie digestive était rarement utilisable chez les tuberculeux pour l'introduction d'une dose importante de matière grasses.

Dans tous les cas où l'huile de foie de morue injectée a amélioré l'état d'un tuberculeux, il ne semble donc pas que ce soit la vitamine A' qui ait agi.

Action des acides gras. — Il reste enfin à examiner quel peut être le rôle thérapeutique des plus importants des composants de l'huile de foie de morue : les acides gras.

Parmi ceux-ci nous avons signalé la présence d'acides hautement non saturés, spéciaux aux huiles d'animaux marins, identiques à ceux qu'on trouve dans l'huile de sardine et dans l'huile de hareng. Ces acides étant l'élément particulier et le plus caractéristique des composants de l'huile de foie de morue il est logique de penser qu'ils peuvent avoir une grande importance au point de vue thérapeutique. Ils contiennent quatre et même cinq liaisons éthyléniques dans leur molécule. Le rôle de la fonction éthylène a été précisé par les recherches des physiologistes et M. André (1) l'expose ainsi :

1. M. André nous a autorisé à emprunter les lignes qui suivent à son article. Nous l'en remercions très sincèrement.

« On admet aujourd'hui qu'elle représente un point d'attaque préparé pour une oxydation ultérieure et que cette oxydation provoque une rupture de la molécule à l'endroit même de la liaison éthylénique avec production de molécules de faible condensation plus facilement assimilables C'est dans le foie que les acides gras saturés seraient transformés en acides éthyléniques, cet organe jouant vis-à-vis d'eux le rôle d'un agent de deshydrogénation. Les huiles de foie seraient donc mieux préparées à être comburées que celles que l'on retire d'autres organes; il faut ajouter que chez les animaux à température variable (animaux à sang froid) les oxydations se produisent à bas potentiel, il est donc naturel que chez eux les substances à oxyder soient mieux préparées à l'être. »

L'huile de foie de morue fournirait ainsi au malade des graisses particulièrement comburables et assimilables. Elle doit certainement à cette qualité alimentaire une bonne part de son activité thérapeutique. Mais ces acides gras spéciaux semblent avoir une autre action plus directement opposée au bacille de Koch. Plusieurs hypothèses ont été faites à ce sujet et c'est sir Léonard Rogers (de Calcutta) qui les a le plus nettement exposées.

S'agit-il d'une *action vraiment directe* sur le bacille ? Plusieurs expériences ont été faites, la plupart à propos de l'huile de chaulmoogra et de ses dérivés, qui tendent à le prouver (L'huile de chaulmoogra contient des acides gras d'une texture non identique mais fort apparentée à celle des acides de l'huile de foie de morue et comme eux hautement non saturés.)

Rogers a constaté que le gynocardate et l'hypnocardate

de soude (sels d'acides contenus dans l'huile de chaulmoogra) se montrent *in vitro* cent fois plus toxiques que le phénol vis à-vis des bacilles acido-résistants, et les tuent par contact prolongé en milieu liquide à la température du corps, à la dilution de $\frac{1}{100.000}$. Ce sont ceux des acides gras qui ont le point de fusion le moins élevé qui sont les plus actifs.

Les travaux de Walker et Marion Sweeney montrent la même action inhibitrice marquée et spécifique de la part de l'huile de chaulmoogra et de ses dérivés sur le bacille de Koch.

Otto Schôbl a lui aussi constaté l'action directe de cette huile et des sels de ses acides sur les bacilles acido-résistants : l'huile de chaulmoogra inhibe la culture du bacille tuberculeux en étant ajoutée à la gélose dans la proportion du $\frac{1}{200}$; les sels de soude des acides gras totaux de cette huile sont plus actifs, ayant en solution à 3 % la même action à la dilution de $\frac{1}{1.000}$.

Quelle est la cause de cette action? ce ne sont pas les éléments volatils des acides gras qui agissent ici, comme le font ceux des huiles d'eucalyptus, de cinnamon ou de pin sylvestre, lesquels peuvent inhiber les cultures des bacilles acido-résistants.

Cela semble plutôt être la faible saturation de certains de ces acides qui intervient. En effet lorsqu'on sature ces acides sous l'influence de l'hydrogène, l'huile de chaulmoogra devient biologiquement inerte.

Les acides gras de l'huile chaulmoogrique possèdent

donc *in vitro* un pouvoir spécifique d'inhibition sur le bacille de Koch, pouvoir qui semble dû à la structure de la chaîne hydrocarbonée, les acides à chaîne latérale courte, étant les plus actifs.

Bien que ces expériences n'aient pas été faites avec les acides de l'huile de foie de morue, elles sont à retenir étant données la similitude de constitution que nous avons signalée entre eux et les acides de l'huile de chaulmoogra. Du reste, on retrouve la même action d'arrêt en se servant de l'huile de foie de morue elle-même ; Campbell et Kieffer ajoutant une huile de foie de morue sur des milieux glycérinés sur lesquels croissait vigoureusement du bacille de Koch, ont vu que cette culture était rapidement arrêtée, les bacilles prenant un aspect granuleux et n'étant plus virulents pour le cobaye.

Mais cette action directe des acides susdits sur le bacille tuberculeux ne suffit pas à expliquer les faits. Rogers rapporte en effet des améliorations nettes et prolongées, ou même des guérisons complètes survenues chez des malades n'ayant reçu qu'une seule injection intraveineuse de gynocardate, dose manifestement insuffisante pour détruire des bacilles durant des mois. D'autre part Walker et M. Sweeney ont constaté que les morrhuates de soude ne détruisent pas *in vitro* les bacilles acido-résistants comme le font les sels dérivés de l'huile de chaulmoogra, et cependant leur action clinique est incontestable.

Une autre interprétation de cette action a été alors proposée par Rogers, fondée sur *le renforcement de l'action*

de la lipase sous l'influence des morrhuates et des chaulmoogrates.

La lipase a une action sur le bacille de Koch, action qui n'a pas été réalisée *in vitro*. C'est une action tissulaire, ne pouvant s'effectuer qu'*in vivo*. Metalnikoff l'a mise en évidence par ses expériences sur la chenille de la mite d'abeilles (Galleria Mellonella). Cette chenille se nourrit exclusivement de cire d'abeille et doit son immunité contre la tuberculose à la puissance de sa lipase. Lorsqu'on introduit dans la cavité générale de la chenille des bacilles tuberculeux, ils y sont rapidement détruits et transformés en grumeaux brunâtres totalement inoffensifs pour cette chenille. La valeur de ces expériences est d'autant plus nette que ces chenilles sont très sensibles à l'infection, même par les microbes saprophytes de l'homme.

La lipase humorale est ainsi le premier moyen de lutte de l'organisme contre le bacille tuberculeux. En effet celui-ci présente une carapace cirograisseuse qui doit nécessairement être dissoute pour que l'action favorable des phagocytes puisse entrer en jeu.

Or le taux de la lipase sanguine est considérablement diminué au cours de la tuberculose : pour Pisniatchewsky, il serait de 2,5 chez un tuberculeux grave au lieu de 13 à 14 chez un sujet sain. Bossan, expérimentant chez des lapins dont le pouvoir lipasique est en moyenne de 1,8, voit ce pouvoir descendre entre 1,3 et 0,5 chez les animaux rendus tuberculeux pulmonaires, la diminution étant d'autant plus prononcée que les lésions sont plus étendues. N. Fiessinger et P. Marie, Grinew apportent des résultats concordants.

Plusieurs auteurs ont cherché à lutter contre l'infection tuberculeuse en essayant de remédier à cette déficience lipasique :

A. Calmette, G. Guérin, Metalnikoff ont cherché à accroître le pouvoir lipasique du sérum d'animaux tuberculeux, par des injections de graisses neutres, de lécithine, de lipoïdes. Mais leurs recherches n'ont abouti qu'à un échec complet.

Finikoff injectant à ses malades des matières grasses a constaté une augmentation progressive de la lipase en même temps que l'état général s'améliorait avec chaque injection.

A. Shaw Mackensie se servant du morrhuate et du gynocardate de soude, a obtenu *in vitro*, en les ajoutant sous forme d'une solution à 3 % à l'extrait pancréatique, l'accélération de l'action de la lipase sur une émulsion d'huile d'olive à 37°, accélération nette puisque l'activité lipolytique du mélange apparut doublée.

Ces différents faits montrent que les acides gras de l'huile de foie de morue comme ceux de l'huile de chaulmoogra accroissent le pouvoir lipasique du tuberculeux, pouvoir très diminué chez ce malade et qu'il est très utile de renforcer puisque cela facilite « le dégraissement du bacille *in vivo* » selon l'expression imagée de Sir Léonard Rogers.

Il est possible qu'ils aident aussi cette destruction de l'enveloppe ciro-graisseuse du bacille par une action chimique sur les acides gras de l'enveloppe

Mais quel que soit le mécanisme exact de la destruction de l'enveloppe : action diastasique seule ou mêlée d'une

action chimique, le fait même de la destruction peut s'appuyer sur une expérience de William et Forsyth en 1909 : mélangeant des bacilles de Koch à de l'huile de foie de morue, ils ont constaté que les bacilles cessaient d'être acidorésistants.

Enfin Rogers a complété son interprétation par une dernière hypothèse : la destruction de la carapace bacillaire mettrait en liberté des antigènes. Cette conception d'*antigènes intrabacillaires*, libérable dans l'organisme par destruction de l'enveloppe du bacille, a trouvé un appui dans les expériences de Dreyer : ayant traité des bacilles de Koch par la formaline et par l'acétone, il a injecté ces bacilles ainsi dégraissés à des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux virulents : l'action curative a paru très nette. Des injections semblables faites chez des malades tuberculeux, atteints d'adénites, de tuberculoses cutanées, viscérales ou articulaires, et dans quelques cas, de tuberculose pulmonaire, auraient également amené des résultats satisfaisants.

Ces théories de Rogers pour séduisantes qu'elles soient, sont et restent jusqu'à expériences nouvelles des hypothèses.

MM. Caussade, Tardieu et Grigaut abordant la question par le côté clinique constatent le fait de l'activité antitoxique de l'un des dérivés des acides gras de l'huile de foie de morue : le morrhuate d'éthyle. Ils pensent que ce corps est également doué d'un pouvoir bactéricide direct mais ne veulent pas l'affirmer jusqu'à ce que cela soit prouvé. Enfin ils rejettent la théorie de la lipasothérapie en basant leur critique sur les conditions anatomiques spéciales, bien

mises en évidence dans le poumon tuberculeux par MM. Letulle et Bezançon. « Comment admettre en effet, disent-ils, que dans un territoire plus ou moins étendu du poumon où ne persistent plus de vaisseaux réellement perméables, une lipase problématique puisse encore exercer ses fonctions? »

En résumé, les acides gras de l'huile de foie de morue doivent certainement une part de leur activité antituberculeuse à leur composition spéciale qui les rend particulièrement assimilables. D'autre part, le mécanisme de leur action spécifiquement antibacillaire, n'est pas encore déterminé avec certitude.

Y a-t-il action directe des acides gras sur le bacille? C'est probable. Le moyen de lutte est-il comme le pense Rogers l'augmentation du taux de la lipase humorale, facilitant la destruction de l'enveloppe bacillaire et la mise en liberté consécutive des antigènes bacillaires? C'est discuté, mais cela nous paraît vraisemblable.

Une chose est sûre : les dérivés de ces acides, sel de soude et éther éthylique ont fait preuve d'une activité nette sur les phénomènes toxiques qui accompagnent l'infection tuberculeuse.

C'est l'élément important, plus que toutes les discussions sur le mécanisme de cette action elle même. Les acides gras de l'huile de foie de morue apparaissent ainsi comme l'élément le plus précieux de cette huile dans la lutte contre la tuberculose.

Parmi les autres composants, seule la vitamine A' semble avoir une action nette, action récalcifiante limitée aux cas où l introduction du médicament par voie digestive lui permet de se manifester.

CHAPITRE II

LES DIFFÉRENTS COMPOSÉS DES ACIDES GRAS

Les travaux modernes ont cherché à obtenir une forme injectable de l'huile de foie de morue afin de pouvoir l'utiliser contre la tuberculose, la voie digestive étant le plus souvent impossible à employer.

Les recherches se sont limitées aux acides gras de cette huile, ceux-ci semblant bien être porteurs de l'activité anti-tuberculeuse du produit injecté.

Les premières expériences faites dans cette voie sont l'œuvre de leprologues. Cela n'a rien d'étonnant, la lèpre et la tuberculose étant étroitement apparentées.

Lèpre et tuberculose. — D'abord du point de vue bactériologique le bacille de Koch et le bacille de Hausen sont l'un et l'autre munis d'une carapace ciro-graisseuse et de ce fait présentent un caractère commun, celui de l'acido alcoolo-résistance.

Ensuite du point de vue des affections provoquées par ces bacilles, bien que nettement différentes l'une de l'autre par leurs signes et par leur évolution, la lèpre et la tuberculose provoquent cependant dans l'organisme quelques réactions communes dont la déminéralisation par calciurie et l'abaissement du taux de la lipase.

Au point de vue thérapeutique, un autre rapprochement s'impose : deux médicaments classiquement employés : l'un, l'huile de chaulmoogra dans la lèpre, l'autre, l'huile de foie de morue dans la tuberculose présentent une analogie profonde : la présence parmi leurs composants à tous deux, d'acides gras spéciaux hautement non saturés : les acides chaulmoogique et hydnocarpique dans l'huile de chaulmoogra; les acides thérapique, arachidonique et clupanodonique dans l'huile de foie de morue.

C'est surtout Sir Leonard Rogers, de Calcutta, qui depuis 1916 a introduit les dérivés injectables de l'huile de foie de morue dans la lutte contre la tuberculose.

Cet auteur utilisait l'huile de chaulmoogra et ses dérivés (chaulmoograte, hydnocardate et gynocardate de soude) dans le traitement de la lèpre. Frappé par les réactions déterminées par l'injection de ces médicaments (douleurs et induration par voie sous-cutanée, réactions fébriles violentes par voie veineuse), il tenta avec succès de leur substituer un produit voisin dérivé de l'huile de foie de morue : le morrhuate de soude, qui expérimenté chez les lépreux, se montra doué des mêmes propriétés bactériolytiques.

Ultérieurement, en se basant sur les caractères communs de la lèpre et de la tuberculose, énumérés plus haut, il appliqua à la tuberculose le même traitement : injections sous-cutanées ou intra-musculaires de morrhuate de soude.

Les dérivés sodiques du chaulmoogra. — Malgré les fâcheuses réactions des dérivés de l'huile de chaulmoogra employés dans le traitement de la lèpre, plusieurs auteurs en ont cependant essayé l'emploi contre la tuberculose.

Biesenthal, Beasley n'ont pas obtenu d'amélioration au cours de leurs essais pratiqués sur des tuberculeux pulmonaires : parfois même ils ont observé des réactions assez violentes dans les foyers tuberculeux avec extension marquée des signes physiques.

F. Leuret a fait également sans succès des injections de gynocardate de soude, d'une part à des cobayes inoculés avec des bacilles de Koch de provenance humaine, d'autre part à deux malades atteints de tuberculose pulmonaire grave.

Le morrhuate de soude. — Les morrhuates ont été expérimentés par de nombreux auteurs. Sur l'animal, cobaye ou lapin, inoculé avec des bacilles de Koch de provenance humaine ou bovine, ils n'ont pas eu d'action favorable. Chez l'homme, l'effet en a été étudié sur des tuberculoses pulmonaires, et sur des tuberculoses chirurgicales. Certains auteurs ont rapporté des résultats assez favorables dans la tuberculose pulmonaire.

Muir a observé chez des malades atteints de diverses formes de tuberculose pulmonaire, d'abord une réaction générale assez violente accompagnée d'une augmentation de l'expectoration, puis une diminution rapide de l'expectoration en même temps que les bacilles en disparaissaient, et que poids et forces revenaient. Mais il n'y a pas de guérison complète.

Knowles, pratiquant systématiquement l'analyse bactérioscopique de crachats de ses malades, a consigné l'aspect granuleux, la perte de l'affinité tinctoriale ainsi que la diminution, puis la disparition des bacilles de Koch.

Gunguli en 1920 a publié une statistique portant sur

37 cas : quatre cas de tuberculose au début ont profité d'une amélioration stable, s'accompagnant de la disparition du bacille dans les crachats ; quatorze phtisiques avancés ont pu être déclarés guéris, douze autres furent considérés comme améliorés, trois autres ne subirent aucune amélioration, tandis que les quatre derniers moururent.

Biesenthal a donné des conclusions assez favorables, il reconnaît au morrhuate de soude une action bactérioly-tique manifeste.

Tewksbury, sur 18 malades atteints de formes plus ou moins avancées, mais à pronostic mauvais, ayant une expectoration bacillifère, a noté neuf améliorations, six insuccès, trois morts. Il a constaté, lui aussi, la fragmentation et la disparition des bacilles de Koch, mais il fait des réserves sur ce fait que l'amélioration est peut-être due seulement à la cure de repos.

Boelke a publié un nombre important d'observations de malades de divers âges, atteints de tuberculose ouverte, chez lesquels il pratiqua pendant des mois des injections sous-cutanées de morrhuate de soude. Il a obtenu ainsi une amélioration notable et qui s'est maintenue, même chez des malades qui n'avaient pas tiré profit d'une cure sanatoriale. Le produit utilisé était un morrhuate très pur, en solution à 3 % fraîchement préparée, et additionnée de 0,5 pour 100 d'acide phénique. Les doses furent de 0,1 cm³ à 1 cm³ par augmentation progressive de 0,1 cm³ tous les 4 à 5 jours. Localement se produit une réaction (rougeur et tuméfaction) surtout à la dose supérieure de la série, réaction qui lorsqu'elle est très prononcée indique qu'il faut diminuer la dose. Il n'y a pas intérêt à employer

la voie endoveineuse, qui ne fournit, même à dose triple ou quadruple, que des résultats de même ordre et qui en outre a le désavantage de produire des phénomènes de phlébite oblitérante.

John Hume a soigné onze malades atteints de tuberculose pulmonaire ouverte : trois présentant des lésions très avancées sont morts assez rapidement. Huit autres dont trois porteurs de caverne, un atteint de tuberculose laryngée, un de tuberculose génito-urinaire, ont paru guérir : assèchement des lésions avec disparition des signes physiques, disparition des bacilles de l'expectoration, grosse amélioration de l'état général. Les doses employées ont été de 0,5 à 1 cm^3 2 fois par semaine pendant une très longue durée. Des doses plus élevées lui ont paru inutiles. Il n'a observé que de légères réactions locales, se produisant surtout quand les injections étaient faites à long intervalle.

« J'ai trouvé, dit-il, ce remède très précieux dans les cas avancés, mais il est surtout efficace dans la tuberculose au début où il provoque un arrêt complet de la maladie. Les malades ne doivent pas être impatients d'en finir avec leurs injections. Sous leur influence, ils se sentent plus forts et éprouvent une sensation de bien-être que ne procure aucune autre méthode. »

Ch. Lloyd ayant traité par le morrhuate 140 cas de tuberculose pulmonaire à divers stades de leur évolution, pense que ce médicament est sans action dans tous les cas avancés, mais qu'il lui a été d'un réel secours chez les autres malades.

D'autres auteurs sont moins satisfaits :

Wingfield chez des malades gravement atteints, paraissant hors d'état de bénéficier du sanatorium, n'a obtenu aucune amélioration.

Kelynack et Paterson sont tout à fait défavorables à la médication.

Ross Owen, Fenwick et Watson n'apportent que des conclusions indécises.

Voici enfin l'opinion exprimée par Rogers lui-même en conclusion de toutes ses observations.

1° Dans les formes aiguës, à évolution rapide, lorsque la cure de repos n'améliore pas, ainsi que dans les formes hémoptoïques, les résultats sont nuls ou mauvais.

2° Dans un certain nombre de cas graves, l'amélioration est remarquable, comportant la disparition des bacilles dans les crachats.

3° Dans les formes du début les résultats sont bons. Le morrhuate de soude sera donc indiqué chez les malades qui ont été vus au dispensaire et qui doivent attendre pendant des mois, leur admission au sanatorium ; chez ceux qui sont sortis améliorés du sanatorium, mais qui demeurent exposés aux rechutes. »

D'autres résultats ont été publiés, concernant les tuberculoses chirurgicales : osseuses, épididymaire et ganglionnaire.

Caleb-Davies, ainsi que Brierley eurent des effets remarquables.

Cochrane, moins affirmatif, ne parle que d'une amélioration temporaire.

Muir a noté la disparition complète d'adénopathies tu-

berculeuses, précédée toutefois de poussées fébriles et de réactions locales (tuméfactions ganglionnaires).

Mawson et Fry ont constaté que les suppurations des abcès augmentent dans les semaines qui suivent les premières injections.

Dans un tiers de leurs cas, il y a eu réaction inflammatoire légère au lieu d'injection, sans réaction générale grave et avec une grosse amélioration de l'état général.

Dans un autre tiers des cas, il y a eu régression des lésions tuberculeuses, mais il s'agissait surtout de lésions superficielles ou de tuberculose des petites articulations.

Enfin chez plusieurs malades de nouvelles lésions se sont développées au cours du traitement et ont guéri rapidement après suspension des injections.

Rundle a publié sa statistique de 24 cas (tuberculose osseuse ou ganglionnaire, fistulisée ou fébrile avec pour cinq d'entre eux concomitance de tuberculose pulmonaire). Un seul malade est mort. Un autre tuberculeux pulmonaire a fait des hémoptysies. Deux malades atteints de tuberculose génito-urinaire, ont fait des frissons et des hématuries. Dans 60 % des cas il y a eu réaction locale au lieu d'injection. Dans 75 % des cas il y a eu réaction au siège de l'affection tuberculeuse, avec augmentation de la suppuration des fistules pendant deux jours. Dans 50 % des cas, il y a eu une réaction générale assez violente (céphalée, fièvre et tachycardie).

Les résultats du traitement prolongé sont les suivants :

30 % des malades ont une température normale ;

45 % ont une température moins élevée ;

25 % ont une température inchangée.

D'autre part les lésions tuberculeuses ont été manifestement améliorées dans la moitié des cas, des foyers nouveaux s'étant déclarés dans 8 des autres cas.

En résumé, les résultats publiés sont encourageants sans être décisifs.

Dans la tuberculose pulmonaire, les conclusions de Sir L. Rogers sont nettes : effets franchement bons dans les formes du début et dans certains cas graves.

Dans les tuberculoses chirurgicales, l'effet semble utile dans les 2/3 des cas, avec cependant une réaction préalable assez fréquente.

On ne peut donc encore tirer des conclusions définitives. Tout de même, le morrhuate de soude semble avoir une action spécifique sur le bacille tuberculeux : les réactions fébriles, l'augmentation de volume des ganglions tuberculeux, la suppuration plus abondante des abcès, l'extension des signes des lésions pulmonaires, enfin les réactions locales apparaissent à Rogers comme autant de preuves d'une action spécifique. Ce sont malheureusement autant d'inconvénients graves au point de vue pratique.

En dehors de ces réactions, le morrhuate de soude présente un autre sérieux défaut qui risque d'entraver sa vulgarisation : c'est un produit instable qui se présente en solution aqueuse rapidement altérable. D'autre part il ne peut être injecté qu'en solution faible (3 %) très fraîchement préparée. Enfin, c'est un sel de soude totalement insoluble dans l'huile, qui n'est utilisable qu'en injections hypodermiques ou intraveineuses, et la voie trachéale qui semble bien être la voie d'élection pour le traitement de certaines lésions pulmonaires lui est absolument interdite.

Les résultats encourageants de l'application clinique du morrhuate de soude joints à ces graves inconvénients ont conduit certains auteurs à rechercher un autre dérivé de l'acide morrhuique. Abandonnant ainsi le savon sodique, l'effort des chercheurs s'est dirigé sur l'éther éthylique, ceci pour l'acide morrhuique comme pour les acides de l'huile de chaulmoogra.

Ethers éthyl-chaulmoogriques. — Les éthers éthyl-chaulmoogriques ont en effet eux aussi été essayés contre la tuberculose. N. Armstrong dans certaines lésions cutanées, Lukens dans la laryngite tuberculeuse, Holman dans les localisations pulmonaires et intestinales, Cowen dans les tuberculoses rénales, ont obtenu par leur emploi des résultats intéressants bien qu'en trop petit nombre pour être concluants.

Pomaret a lui aussi évolué des savons aux éthers éthyliques : il a essayé séparément les éthers chaulmoogriques et morrhuiques, puis la dissolution dans l'huile de foie de morue cholestérinée à 2 %, des éthers éthyliques obtenus par éthérification d'un mélange à parties égales d'acides chaulmoogriques et morrhuiques totaux. Actuellement, il emploie l'éther-éthyl chaulmoogro-hydnocarpique en solution au quart dans l'huile de foie de morue additionnée de stovaïne et d'une petite quantité de cholestérine. Ce produit est introduit par voie intra-musculaire ou par voie buccale, un peu modifié dans ce dernier cas : solution dans l'huile de foie de morue du 1/4 des éthers chaulmoogriques ci-dessus, du 1/6 d'huile de chaulmoogra pure et de 2 % de terpinol, en capsules. La thèse de Juge contient des résultats favorables à l'emploi de ce produit, dans la

tuberculose pulmonaire, action sur la fièvre, l'appétit et le poids.

Les éthers éthyliques de l'acide morrhuique ont plus encore attiré les expérimentateurs. Déjà dans son mémoire, Sir L. Rogers cite les essais de son collègue Muir relatifs à l'emploi de l'éther éthylique de l'acide morrhuique en insistant sur sa plus grande stabilité et sur son absorption plus lente. L'impression de Muir est que « les réactions produites par l'éther éthylique sont moins intenses et que ce corps lui-même paraît plus actif que le sel de sodium ».

Mais ce sont surtout les travaux de Caussade, Tardieu et Grigaut qui ont mis en évidence les qualités de ce produit qu'ils ont étudié sous le nom de morrhuate d'éthyle.

CHAPITRE III

LE MORRHUATE D'ÉTHYLE

Ce corps est constitué par les éthers éthyliques des acides gras contenus dans l'huile de foie de morue.

Il contient sous une forme injectable, la partie active de l'huile de foie de morue considérée au point de vue de la thérapeutique antituberculeuse : nous avons vu en effet que l'action favorable de cette huile sur la tuberculose semble bien être due aux acides non saturés qui entrent dans sa composition.

C'est un corps stable et très pur que l'on obtient par distillation dans le vide. Il est très soluble dans l'huile, ce qui le rend très maniable.

N'insistant pas sur ses propriétés chimiques et physiques, nous exposerons plus longuement ses propriétés pharmaco-dynamiques, parce qu'elles sont la base de son action thérapeutique.

Pharmaco-dynamie. — Grigaut et Tardieu ont procédé à une série d'expériences sur les animaux pour les établir :

Deux chiens de 6 kilos ayant reçu, l'un 0 gr. 50 de morrhuate d'éthyle pur dans une veine, l'autre 10 centimètres cubes de la solution huileuse à 10 %, dans la tra-

chée, n'ont présenté ni réaction immédiate ni troubles consécutifs dans les jours qui ont suivi.

Un autre chien de 6 kilos, ayant reçu dans la trachée 5 centimètres cubes du produit pur, et n'ayant présenté d'autres troubles qu'une toux légère pendant quelques minutes, a été autopsié le 9e jour. Tous ses organes étaient normaux, en particulier la trachée et le tube digestif ne présentaient aucune lésion.

Un lapin de 3 k. 500, a reçu 3 centimètres cubes du produit pur dans la veine marginale. Aucune réaction immédiate, mais le lendemain, l'animal a présenté un œdème considérable de l'oreille injectée, et cette irritation locale violente a abouti le 8e jour à une véritable sclérose de la moitié de l'oreille.

Ces expériences mettent en évidence la très faible toxicité du morrhuate d'éthyle.

D'autre part, les mêmes auteurs ont étudié les modifications du tracé carotidien après injection intraveineuse du produit.

Chez un chien de 5 kilos, chloralosé, une dose de un centimètre cube, pur, a eu une action cardiotonique nette, rapide et prolongée, comparable dans une certaine mesure à l'action des cardiotoniques usuels. Sur les tracés on constate la présence d'extrasystoles nombreuses, superposables à celles que l'on produit couramment avec la digitale.

Sur un autre chien ont été observés les effets de doses progressives du produit pur : 1/2 centimètre cube reste sans effet cardiotonique. L'excitabilité du vague est diminuée, l'excitation du bout périphérique du X déterminant

cependant encore l'arrêt du cœur à la division 6 1/2 du charriot de Gaiffe.

Une 2e injection, de 2 centimètres cubes, est suivie des mêmes constatations.

Une 3e injection, de 4 cc. (dose totale injectée : 6,5 cc.), détermine rapidement, en moins de une minute, l'apparition de l'action cardiotonique. L'excitabilité du vague est considérablement diminuée, mais le cœur s'arrête cependant encore quand on l'excite au moyen de l'appareil de Gaiffe, la bobine étant à fond de course.

Une 4e injection, de 10 centimètres cubes, amène la chute immédiate de la pression artérielle qui remonte progressivement et lentement. L'excitabilité du vague persiste dans les mêmes conditions qu'après la précédente injection. Le morrhuate d'éthyle n'est donc certainement pas un poison du X comme l'atropine ou l'hyosciamine par exemple.

En quelques minutes apparaissent sur le tracé les signes de l'asphyxie, accompagnés d'une vasoconstriction très accentuée.

Le produit n'est donc pas un poison cardiaque, mais un poison respiratoire.

D'autre part 16 cc. 1/2 ayant été nécessaires pour tuer un chien de 11 kilos, la dose mortelle est donc très élevée : 1 cc. 1/2 par kilogramme.

Ces expériences montrent que le morrhuate d'éthyle est un produit *faiblement toxique*, doué d'une *action cardiotonique nette*. Son inocuité, même à forte dose, est à remarquer spécialement dans le cas de l'introduction par voie trachéale.

Anatomie pathologique. — MM. Caussade, Tar-

dieu et Grigaut ont par ailleurs étudié expérimentalement les lésions anatomiques et histologiques survenant chez le chien immédiatement ou à brève échéance après l'injection intraveineuse de morrhuate d'éthyle et de morrhuate de soude.

Deux expériences ont été faites rigoureusement dans les mêmes conditions, l'une avec le morrhuate d'éthyle, l'autre avec le morrhuate de soude. Elles permettent d'établir une comparaison et un contraste net entre les lésions déterminées immédiatement par les deux produits.

Un chien pesant 13 kilogrammes, a reçu 1 gr. 41 de morrhuate de soude, par doses fractionnées, espacées et progressivement croissantes. Un autre chien, pesant 8 kilos, a reçu en une seule injection 10 grammes de morrhuate d'éthyle. Tous les deux ont été sacrifiés dans les mêmes conditions, après le même laps de temps, par l'injection intraveineuse de doses équivalentes de chloroforme.

Le chien injecté au morrhuate de soude a présenté des lésions intenses, étendues et généralisées aux deux poumons.

Elles consistent essentiellement en une *nécrobiose très prononcée* avec thrombose discrète n'oblitérant pas complètement la lumière des vaisseaux.

Le chien qui a reçu 10 grammes de morrhuate d'éthyle a présenté au contraire des lésions pulmonaires tout à fait différentes, caractérisées par une *thrombose prédominante* avec dilatation des capillaires et légères hémorragies. Quelques lésions épithéliales (desquamation et gonflement) sont très discrètes, rares et circonscrites, strictement localisées autour des thrombus.

De telles lésions ne sont évidemment pas spécifiques des deux drogues employées, mais elles s'expliquent aisément par la nature chimique des produits injectés : le morrhuate de soude en effet, est un savon, instable,à propriétés nécrotiques et lytiques ; le morrhuate d'éthyle au contraire est un éther stable.

Ces observations démontrent que le morrhuate d'éthyle, beaucoup plus maniable, est moins toxique que le morrhuate de soude : loin de déterminer les mêmes lésions destructives du poumon, il ne cause que des altérations vraiment minimes, à prédominance thrombosique.

Toutes ces expériences faites sur l'animal ayant démontré l'inocuité du morrhuate d'éthyle, il était permis d'essayer le produit sur l'homme. Toutefois avant de l'introduire dans la thérapeutique, Grigaut fit quelques expériences sur lui-même : il s'injecta successivement par voie sous-cutanée :

D'abord du morrhuate d'éthyle pur : des doses de quelques dixièmes de centimètre cube n'entraînèrent aucune réaction ;

Une dose de un centimètre cube, bien que n'ayant donné lieu à aucune réaction immédiate,fut suivie au bout de 12 à 24 heures d'une induration légèrement douloureuse qui ne se résorba que lentement.

Par contre la dose de 1 cc. d'une solution au dixième dans l'huile d'olive purifiée, fut parfaitement tolérée.

Posologie. — Voici la posologie que MM. Caussade, Tardieu et Grigaut ont adoptée :

Ils emploient le morrhuate d'éthyle en solution à 25 % dans l'huile d'olive soigneusement lavée et purifiée.

Par *voie sous-cutanée ou intramusculaire*, ils administrent quotidiennement, pendant une période de 20 jours, une dose variant de 2 à 4 centimètres cubes, selon les cas. Après un arrêt de 6 à 8 jours, pendant lequel ils notent soigneusement la courbe thermique, ils recommencent une nouvelle série. Cette technique ne leur a jamais semblé présenter le moindre inconvénient. Elle s'adresse aux cas avancés et s'accompagnant d'une fièvre élevée, tout aussi bien qu'aux cas récents. Elle n'exerce aucune influence fâcheuse sur l'évolution des formes hémoptoïques et ne comporte aucune contre-indication formelle.

Par *voie trachéale*, quelque soit le procédé adopté, ils injectent la même solution à 25 % renfermant en outre des traces de goménol. Ils donnent ainsi quotidiennement 10 à 12 centicubes, en une injection transglottique ou en deux injections trachéales par la méthode de Mendel simplifiée. La médication intra-trachéale ne contre-indique aucunement le traitement par la voie hypodermique et, chez les malades atteints de lésions ulcéreuses anciennes, s'accompagnant de fièvre plus ou moins élevée, les deux voies d'administration utilisées concurremment, leur ont donné des résultats satisfaisants.

L'injection *veineuse* de la même solution détermine des réactions générales assez violentes ; elle comporte des risques d'aggravation locale et d'œdème péri-tuberculeux qui la contre-indiquent dans presque tous les cas.

Par la *voie rachidienne*, ce médicament injecté à la dose de 5 à 10 centimètres cubes *pro die*, n'engendre aucun trouble fâcheux et l'on est en droit de l'employer

dans l'état actuel de nos connaissances relatives au traitement de la méningite tuberculeuse.

Les essais des auteurs dans ce sens ne leur ont pas permis de parler de son efficacité possible ; mais l'inocuité absolue de la méthode leur a paru indiscutable.

Enfin, le procédé si intéressant de *Forlanini*, dont les indications sont encore malheureusement trop restreintes, peut être heureusement associé à la méthode de Rogers modifiée.

Avant de rapporter les résultats cliniques très encourageants qu'ont obtenus ces auteurs et d'autres dans la cure de la phtisie pulmonaire, grâce à l'emploi du morrhuate d'éthyle, nous devons faire quelques réserves sur les difficultés considérables que soulève en clinique l'affirmation de la guérison ou même de l'amélioration de lésions tuberculeuses avérées du poumon.

Nous ne saurions mieux résumer cette question si délicate, que ne l'ont fait MM. Caussade, Tardieu et Grigaut sous la forme suivante :

« Ce fait tient à ce que nous ne possédons pas un seul critère véritablement indiscutable. D'une manière générale, les résultats nettement heureux, obtenus dans la cure des tuberculoses externes, quel que soit d'ailleurs le traitement institué, ne constituent pas, croyons-nous, un argument irréfutable qui plaide en faveur de l'action spécifique de tel ou tel médicament. Nous avons eu maintes fois l'occasion, personnellement, de voir régresser, et même guérir des tuberculoses locales, sous l'influence des traitements les plus variés. En ce qui concerne les lésions uberculeuses du poumon, le problème est encore beau-

coup plus délicat et il n'est pas possible d'affirmer la guérison en se basant sur les modifications des signes généraux, fonctionnels ou physiques, consécutifs à une application thérapeutique. L'augmentation de poids, celle de la force musculaire, la diminution de l'étendue du foyer d'auscultation, l'atténuation des signes fonctionnels, les modifications radioscopiques ou bactériologiques et même la chute de la fièvre, tous symptômes d'apparence favorable, s'observent communément chez de nombreux tuberculeux avérés, et surgissent parfois spontanément sans l'intervention d'aucune thérapeutique. La résolution de ces œdèmes périphymiques, lésions banales et étendues, siégeant autour d'une épine tuberculeuse minime, décrite par l'un de nous, est d'observation banale. Il est bien évident que l'on ne saurait affirmer la régression du processus tuberculeux sur la constatation de la disparition de ces œdèmes. L'affirmation clinique de la guérison de la tuberculose pulmonaire par l'emploi d'une thérapeutique quelle qu'elle soit, répétons-le, est l'un des problèmes les plus difficiles qui se posent à l'esprit du clinicien. Seule *l'épreuve extrêmement prolongée du temps* peut être considérée comme un élément sérieux d'appréciation, d'ordre statistique. »

Cette prudente critique des observations cliniques étant préalablement faite, nous allons résumer les résultats publiés successivement par différents auteurs :

MM. Paul Renaud et J. Richard ayant observé une centaine de malades, ont vu des améliorations nettes avec stabilisation des lésions en évolution, régression et évolution fibreuse des foyers congestifs, et surtout amé-

lioration de l'état général (dans presque tous les cas).

« L'action immédiate du médicament est relativement minime, écrivent-ils. On note néanmoins une action cardiotonique manifeste et une légère diminution de l'excitabilité du vague. Par contre, on n'observe pas immédiatement une action antithermique et jamais aucun phénomène douloureux. Ce n'est en général qu'après 3 ou 4 injections qu'apparaît l'effet thérapeutique du morrhuate d'éthyle qui se traduit par plusieurs éléments :

« 1° L'action sur la courbe thermique dont les oscillations diminuent, deviennent moins amples et tendent à se rapprocher de la normale ;

« 2° Action sur la toux et les phénomènes fonctionnels qui tendent à régresser ;

« 3° Enfin, à la longue, on a pu observer des résultats plus concluants relatifs à l'action de ce médicament sur les lésions elles-mêmes (modification des caractères des bacilles, disparition quelquefois dans les crachats), une amélioration des signes physiques et radioscopiques, une reprise très nette de l'état général avec augmentation de poids. »

Dans un autre travail, P. Renault en décembre 1925 a rapporté 5 observations démonstratives, avec courbes thermiques longuement poursuivies et clichés radiographiques probants. Cet auteur s'est efforcé, en outre, de préciser les indications du morrhuate d'éthyle.

A son avis la principale est la *tuberculose pulmonaire à évolution subaiguë ou chronique*, évoluant par poussées successives.

« Dans ces cas, en effet, la longue durée de l'évolution

permet l'application de la méthode dans les meilleures conditions, et l'allure des poussées évolutives est souvent modifiée d'une façon très favorable par la médication. Les formes hémoptoïques pures, les formes fibreuses, semblent moins influencées dans leur évolution que les formes ulcérocaséeuses ; elles ne constituent pas néanmoins une contre-indication. Il en est de même des formes justiciables du pneumothorax artificiel, les deux méthodes pouvant être appliquées simultanément sans le moindre inconvénient. Enfin la cure d'air, le traitement hygiéno-diététique sont évidemment de précieux adjuvants dans tous les cas. »

Dans plusieurs cas de tuberculose aiguë, la méthode semble au contraire n'avoir eu aucune influence.

L'auteur a employé presque exclusivement la voie musculaire, réservant la voie trachéale uniquement aux tuberculoses pulmonaires avec participation laryngée, et aux tuberculoses à forme scléreuse.

En janvier 1926, MM. Colbert et Chataud ont rapporté leurs résultats personnels.

Ils ont employé le morrhuate d'éthyle eux aussi surtout par voie musculaire. Les indications leur paraissent très étendues, comprenant toutes les formes de tuberculose pulmonaire, y compris les formes hémoptoïques. Les auteurs ne font de réserves que dans le cas de malades atteints en même temps de tuberculose rénale, Rundle ayant vu des hématuries survenir dans deux cas semblables.

Les résultats (abaissement de la température, amélioration de l'état général) « ne sont pas équivalents dans

toutes les formes et jusqu'à présent les meilleurs nous semblent avoir été obtenus chez certains malades torpides ou légèrement fébriles, avec lésions à tendance *fibreuse ou fibro-caséeuse*, avec un état général encore capable de fournir une réaction contre l'infection bacillaire ».

Corbalan Trumbull a publié en avril 1927 les conclusions qu'il a tirées du traitement de quinze cas de tuberculose pulmonaire par le morrhuate d'éthyle.

Les indications de ce produit lui paraissent comprendre toutes les formes et tous les degrés de tuberculose pulmonaire.

Les résultats les meilleurs sont acquis dans les formes fibro-caséeuses à évolution chronique : effets cardiotoniques nets chez les malades hospitalisés, effets antithermiques à partir de la 4e ou de la 5e injection, diminution de la toux et de l'expectoration après les premiers jours du traitement, enfin dans certains cas, disparition du bacille dans les expectorations.

D'autre part, à la longue se constatent une amélioration sensible des signes physiques et radioscopiques et une amélioration de l'état général. L'auteur a observé des résultats favorables également dans des formes fibreuses et dans des cas de tuberculose avancée.

Grigaut et Tardieu en juin 1926 ont résumé 3 observations illustrant le mode d'action du morrhuate d'éthyle et spécialement ses propriétés antithermiques.

Les 3 malades, bacillifères, atteints, l'un d'une forme fibrocaséeuse commune et chronique, le second d'une tuberculose pleuro-pulmonaire à type de cortico-pleurite, le troisième d'une forme ulcéro-caséeuse unilatérale à évo-

lution rapide, traitée par un pneumothorax, ont tous trois nettement bénéficié du traitement.

Les auteurs insistent de plus sur l'heureuse influence du produit sur les *formes fibreuses* sur lesquelles ont récemment attiré l'attention M. Dumarest et son élève Pellorce, formes à signes généraux accentués, les signes fonctionnels se réduisant à quelques secousses de toux matutinale suivies d'une expectoration muqueuse ou légèrement purulente, et les signes physiques ne réalisant le plus souvent qu'un banal syndrome de condensation d'un des sommets, dont le diagnostic appartient surtout à la radiologie.

« Dans ces tuberculoses fibreuses, nous avons eu plusieurs fois l'occasion de l'observer nettement, le morrhuate d'éthyle donne d'excellents résultats sur lesquels cependant il ne nous est pas possible d'établir indiscutablement son efficacité, car les formes fibreuses de la tuberculose pulmonaire ne font parfois leurs preuves d'ordre bacilloscopique qu'après une longue évolution. »

L'action du morrhuate d'éthyle. — L'ensemble des résultats publiés établit donc quelle est l'action du morrhuate d'éthyle.

Nous n'insisterons pas sur les petits symptômes d'amélioration que l'on obtient aisément avec la plupart des médications antituberculeuses, avec la cure hygiéno-diététique et le simple repos, et qui peuvent survenir aussi sous la seule influence de la psychothérapie : la disparition des sueurs nocturnes, le retour de l'appétit, l'augmentation du poids et de la force musculaire, l'euphorie respira-

toire et même la disparition de l'asthénie, sont de constatation tout à fait banale.

Nous relevons également à l'actif de cette méthode thérapeutique la réduction de la quantité d'expectoration, les modifications morphologiques des bacilles et la diminution de l'étendue des lésions, tous signes qui ne constituent pas non plus des critères indiscutables permettant d'affirmer l'efficacité du médicament. Ces modifications peuvent en effet survenir spontanément chez les phtisiques. Jacquerod (de Leysin) admet sur la foi de documents cliniques et surtout radiologiques que la résolution de lésions nettement tuberculeuses est l'un des processus naturels de guérison de la bacillose du poumon.

Des observations publiées, ressort une conclusion plus intéressante : c'est l'action quasi constante qu'exerce électivement le morrhuate d'éthyle *sur la fièvre du tuberculeux*. Sous son influence, Caussade, Tardieu et Grigaut ont vu diminuer progressivement, et même disparaître, des fièvres qui persistaient depuis de longs mois. Plusieurs séries sont nécessaires pour obtenir cette stabilisation de la température. Un fait intéressant est signalé par le Dr Photicidi (de Crête) : la stabilisation aux environs de la normale d'une fièvre hectique qui persistait depuis 7 mois, en dépit des traitements les plus divers.

Cependant ce médicament n'est pas un antithermique banal, au même titre que la quinine ou la cryogénine par exemple : il ne modifie nullement les fièvres non tuberculeuses et son inefficacité a été complète dans des cas de pneumococcie et de gonococcie fébriles.

A cette propriété antithermique, pour ainsi dire spéci-

fique, le morrhuate d'éthyle ajoute un *pouvoir cardiotonique* bien mis en évidence au cours des expériences de Grigaut et Tardieu sur le chien, et qui a été noté en pratique phtisiologique par MM. Renault et Richard, M. Corbalan Trumbull. L'intérêt de cette action est évident chez les tuberculeux.

Indications. — Les indications du morrhuate d'éthyle peuvent se déduire de la constatation de ses propriétés, et des applications cliniques déjà connues :

Son action n'étant pas immédiate, ce seront les *formes subaiguës* et *chroniques* qui pourront en bénéficier, et spécialement les formes à poussées successives et les formes frustes sans phénomènes généraux marqués.

Pratiquement il n'y a *pas de contre-indications* : en particulier les formes hémoptoïques (Colbert et Chataud) et les formes traitées par la méthode de Forlanini (observation de Grigaut et Tardieu) supportent parfaitement le traitement par la morrhuate d'éthyle, qui leur est de plus d'une grande utilité.

Des indications plus limitées s'appliquent à la voie trachéale : ce sont les lésions laryngées et quelques tuberculoses fibreuses qui en bénéficieront le plus.

En pratique nous devons signaler un des gros avantages du produit : son *inocuité* absolue qui permet son emploi prolongé même sans surveillance. Sur cette tolérance parfaite tous les auteurs qui l'ont expérimenté sont d'accord. Toute une catégorie nombreuse de malades peut ainsi bénéficier de son action : en particulier les malades qui attendent chez eux, souvent pendant de longs mois leur admission dans un sanatorium.

D'autres expériences sont nécessaires pour prouver le pouvoir bactéricide direct du morrhuate d'éthyle sur le bacille de Koch. Mais son action est démontrée sur les phénomènes toxiques qui accompagnent l'infection tuberculeuse, par l'influence favorable qu'il exerce sur la fièvre même à la phase ultime de l'affection ; cela seul suffit à justifier son emploi.

En résumé, quoique le mécanisme de son action ne soit pas nettement éclairci actuellement, le morrhuate d'éthyle est un antithermique spécifique de la fièvre des tuberculeux. Doué en outre de propriétés cardiotoniques manifestes, d'une grande maniabilité et d'une inocuité absolue, ce corps qui ne comporte aucune contre-indication formelle, est susceptible de rendre des services appréciables dans la cure de la phtisie pulmonaire à tous ses stades, et il peut être associé avec intérêt aux modes de traitement qui ont fait leurs preuves : la cure d'air, le pneumothorax artificiel.

CONCLUSIONS

1° L'action antituberculeuse de l'huile de foie de morue introduite par voie parentérale, semble tenir à ses acides gras spéciaux, hautement non saturés ;

2° Ces acides gras doivent leur activité, d'une part à leur qualité d'aliment facilement assimilable, d'autre part et vraisemblablement à un pouvoir bactéricide spécifique et à l'augmentation du taux de la lipase humorale qu'ils provoquent, augmentation qui facilite la destruction de l'enveloppe bacillaire et la mise en liberté consécutive des antigènes intra-bacillaires ;

3° Le morrhuate de soude paraît avoir une action spécifique sur le bacille tuberculeux. Mais les réactions qu'il cause, son instabilité, la faiblesse de ses doses injectables, enlèvent tout intérêt à son emploi en pratique ;

4° Le morrhuate d'éthyle, stable, soluble dans l'huile, très faiblement toxique, est utilisable chez l'homme à des doses très supérieures à celles du morrhuate de soude, sans provoquer les mêmes réactions ;

5° Cliniquement son *action antithermique* spécifique de la tuberculose, son *pouvoir cardiotonique*, apparaissent nets, et sa *tolérance* parfaite.

Son emploi pendant un temps suffisamment prolongé amène aussi : le relèvement de l'état général (retour de l'appétit et augmentation de poids), la diminution des signes fonctionnels, en particulier de la toux et de l'expectoration, enfin l'amélioration des signes physiques.

6° Il est indiqué dans *toutes* les tuberculoses pulmonaires subaiguës et chroniques.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de la thèse,
ACHARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *André* (*E.*). — L'huile de foie de morue (Bull. des Sciences Pharmacologiques, 1923, nos 5 et 6).

2. — Les huiles d'animaux marins (Bull. de la Société chimique de France, 1923).

3. *Aronstam*. — The Urologic and Cutaneous Review, déc. 1922, p. 770.

4. *Biesenthal* (*Max*). — The use of sodium morrhuate in Pulmonary tuberculosis (American Review of Tub., déc. 1920-1921, p. 781).

5. *Boelke*. — Traitement des affections tuberculeuses, efficacité des injections de morrhuate de soude (The Bristish medical Journal, 29 déc. 1923).

6. *Bossan* (*E.*). — La lipase pulmonaire. Son rôle dans la tuberculose (Bull. Société de thérapeutique, séance 14 janv. 1925).

7. *Bossan* (*E.*) *et Borin*. — Etude de la lipodiérèse chez les tuberculeux pulmonaires (Soc. chimie Biolog., séance 20 nov. 1923).

8. *Calcagno* (*O.*). — Les acides gras de l'huile de foie de morue et de l'huile de chaulmoogra dans la lèpre et la tuberculose. Contribution à leur étude (La Semana medica, t. 31, n° 49, 3 déc. 1925).

9. *Calmette*. — L'infection bacillaire et la tuberculose, 2e éd., Masson.

10. *Calmette* (*A.*) *et Guérin* (*G.*). — Annales de l'Institut Pasteur, avril 1914, p. 329.

11. *Caussade, Tardieu et Grigaut*. — Etude d'anatomie expérimentale comparée des morrhuates d'éthyle et de soude (Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp., séance 7 janv. 1925).

12. — Etude comparative des techniques de Rogers modifiée et de Holger Mollgaard (Progrès médical, 14 octobre 1925).

13. *Claude, Gougerot*. — Revue de médecine, 10 fév. 1903.

14. *Cohen*. — L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la tuberculose rénale (The urologic and Cutaneous Review, décembre 1922).

15. *Colbert* (*C.*) *et Chataud* (*G*). — Notes sur quelques essais de traitement de la tuberculose pulmonaire (Gazette hebd. des Sciences méd. de Bordeaux, 24 janv. 1926).

16. *Corbalan-Trumbull* (*G.*). — Lipasothérapie dans la tuberculose pulmonaire (Progrès médical, 9 avril 1927).

17. *Dreyer*. — Un traitement spécifique de la tuberculose (British medical Journal, 23 juin 1923 ; feuille d'analyse n° 144 in Presse médicale, 1er déc. 1923).

18. *Etchegoïn et Jacquelin*. — L'huile de foie de morue dans le traitement de la tuberculose (La médecine, mai 1925).

19. *Fiessinger* (*N.*) *et Marie* (*P.*). — Les ferments digestifs des leucocytes. Paris, 1919.

20. *Fine*. — The treatment of Pulmonary Tuberculosis with sodium morrhuate (Americ. Rev. Tuberculosis, déc. 1922, p. 934).

21. *Finikoff* (*A.*). — Le traitement de la tuberculose chirurgicale (Presse médicale, 12 déc. 1925).

22. *Grigault* (*A.*). — La lipase pulmonaire (Revue de la tuberculose, 1921).

23. *Grigaut* (*A.*) *et Tardieu* (*A.*). — Le morrhuate d'éthyle dans le traitement de la tuberculose (Bull. de la Soc. de thérapeutique, séance 10 déc. 1924).

24. — Essais de chimiothérapie antituberculeuse. Résultats cliniques (Paris médical, 26 juin 1926).

25. *Guerder.* — Traitement local de la tuberculose par un extrait de foie de morue. Thèse Paris, 1903-1904.

26. *Gunguli.* — La méthode de Rogers dans la tuberculose (Indian méd. gaz., 1920, t. IV, p. 131).

27. *Holman.* — J. American Derm. and syph., janvier 1922.

28. *Hume* (*J.*). — Le traitement de la tuberculose par le morrhuate de soude (The Lancet, 26 juillet 1924, p. 162).

29. *Jacquerod.* — Les processus naturels de guérison de la tuberculose pulmonaire, 2e éd. Paris, 1925, Masson, édit.

30. *Juge.* — De l'application de l'huile de chaulmoogra en général et du chaulmorrhuate en particulier au traitement des tuberculoses. Thèse Paris, 1927.

31. *Jumelle.* — Les huiles de chaulmoogra. Thèse Paris, 1926.

32. *Keyes.* — Münchener Med. Woch, 1906, nos 29-31.

33. *Leuret.* — Le traitement de la tuberculose par le gynocardate de soude (Journal de méd. de Bordeaux, 25 déc. 1922, p. 789).

34. *Lukens.* — L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la laryngite tuberculeuse (Journal Americ. Med. Ass., 28 janv. 1922).

35. *Maigne.* — Etude sur l'huile de foie de morue. Thèse Paris, 1899-1900.

36. *Macna*. — Etude sur l'huile de foie de morue : provenance, composition, principes actifs, qualité commerciale, propriétés thérapeutiques, usages et doses (Biol. Chim. et Far. Milano, 1925, LIV, p. 321).

37. *Métalnikoff*. — Arch. des S. biol. de Pétrograd, 1906, t. XII, p. 310 ; 1907, t. XIII, p. 169.

— Soc. Biol., 23 janv. 1914.

— Zeitschr. für Immunitäts forsch., t. XXII, 1914.

— Ann. Institut Pasteur, nov. 1920, juin 1921.

38. *Mouriquand*. — Alimentation et tuberculose (La Médecine, déc. 1924).

39. *Pellorce*. — Diagnostic de la tuberculose fibreuse. Thèse Lyon, 1925.

40. *Pernet* (*J.*), *Minvielle* (*M.*) *et Pomaret* (*M.*). — Les éthers éthylchaulmoogriques et éthylmorrhuiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Soc. Méd. des Hôp., 9 janvier 1925).

41. *Pisniatchewsky*. — Thèse russe, 1916.

42. *Pomaret* (*M.*). — Etat actuel du traitement des tuberculoses par les chimiothérapies antilépreuses (Progrès médical, 18 avril 1925).

43. *Poulain*. — Thèse Paris, 1901-1902.

44. *Ramond*. — Soc. Biol., 5 juillet 1904.

45. *Renault* (*P.*) *et Richard* (*J.*). — Les nouvelles médications antituberculeuses (Journal de médecine de Paris, 5 sept. 1925).

46. *Renault* (*P.*). — Applications cliniques de la chimiothérapie antituberculeuse (méthode de Rogers modifiée) (Progrès médical, 12 déc. 1925).

47. *Roger et Binet*. — Métabolisme des graisses. Lipopexie et lipodiérèse (Presse médicale, 1er avril 1922).

48. *Rogers* (*Sir L.*). — Indian Med. Research, nov. 1919, p. 236.

— British Med. Journ., 8 fév. 1920, 29 déc. 1923, 7 juil. 1923.

— The Lancet, 28 juin 1924.

49. *Rouillard*. — Chaulmoogrates et morrhuates de soude. Leur emploi dans le traitement de la lèpre et de la tuberculose (Presse médicale, 22 nov. 1924, p. 929).

50. *Shaw Mackensie*. — The Med. Presse, août 1920.

51. *Schobl* (*O.*). — Exp. chimiothérap. avec le chaulmoogra et préparations dérivées (The Philippine Journal of Sciences, 1923, p. 533-542 ; août 1924, p. 135).

52. — *Shipley et Park*. — Effets de l'huile de foie de morue dans le rachitisme expérimental (Ann. Journal Hyg., 1921, p. 512 ; Journal Biol. Chem., 1921, p. 343).

53. *Simon*. — Huile de foie de morue et rachitisme expérimental. Thèse Paris, 1926.

54. *Tewskbury*. — Sodium morrhuates in the treatment of Pulmonary Tuberculosis (Americ. Rev. Tuberc., déc. 1922, p. 929).

55. *Walker* (*P.*), *et Marion Sweemney* (*A.*). — Chaulmoogra oil specific action of fatty acids (Year Book of Pharm. et Journ. of Infections Diseases, mars 1920).

56. *Zuncker et Matzner*. — Sur l'action pharmacologique du principe actif de l'huile de foie de morue (Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd., 1923, p. 186).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

CHAPITRE PREMIER. — L'action de l'huile de foie de morue dans la tuberculose.

Historique 10

Composition 12

L'action des vitamines 13

L'action des acides gras 16

CHAPITRE II. — Les différents composés des acides gras.

Lèpre et tuberculose 24

Les dérivés sodiques de l'huile de chaulmoogra 25

Le morrhuate de soude 26

Les éthers éthyl chaulmoogriques 32

CHAPITRE III. — Le morrhuate d'éthyle.

Pharmacodynamie 33

Anatomie pathologique 36

Posologie 38

Résultats cliniques 41

Action et indications 45

CONCLUSIONS 49

BIBLIOGRAPHIE 51

8228. — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 4-28